

Physiopathologie des anévrismes de l'aorte

Un anévrisme est une dilatation artérielle comportant un risque de rupture. C'est une maladie de la média, caractérisée par la destruction des protéines de la matrice extracellulaire, et en premier lieu de l'élastine.

Différentes protéases interviennent : métalloprotéases matricielles, protéases du système fibrinolytique (activateurs du plasminogène, plasmine), élastase leucocytaire... De plus, on constate l'absence de cicatrisation du fait de la disparition des cellules musculaires lisses. La paroi aortique anévrismale est le siège d'un déséquilibre de la balance protéase-inhibiteur de protéase, avec une surexpression locale de protéases (ayant pour origine, d'une part un infiltrat inflammatoire, et d'autre part le thrombus endo-anévrismal), et une trop faible expression locale de leurs inhibiteurs respectifs normalement synthétisés et sécrétés par les cellules musculaires lisses.

— Patrick ROSSIGNOL —
— Vincent FONTAINE —
— Olivier MEILHAC —
— Eduardo ANGLÉS-CANO —
— Marie-Paule JACOB —
— Jean-Baptiste MICHEL —

INSERM Unité 460
(Remodelage cardiovasculaire)
Faculté de médecine Xavier Bichat
B.P. 416
75870 Paris Cedex 18

Un anévrisme artériel se définit anatomiquement par une perte du parallélisme des berges vasculaires, avec augmentation du diamètre artériel au minimum d'un facteur 1,5. Cette dilatation, qui comporte un risque de rupture, est consécutive à la destruction des fibres élastiques de la média artérielle. Ces 10 dernières années, l'analyse de tissus anévrismaux humains et la mise au point de modèles murins d'anévrismes aortiques ont permis de mieux appréhender les phénomènes cellulaires et enzymatiques qui participent à la genèse anévrismale. Ces études ont permis d'identifier, outre des gènes candidats de susceptibilité, des marqueurs plasmatiques d'évolutivité et des cibles thérapeutiques potentielles.

Paroi aortique normale ou anévrismale

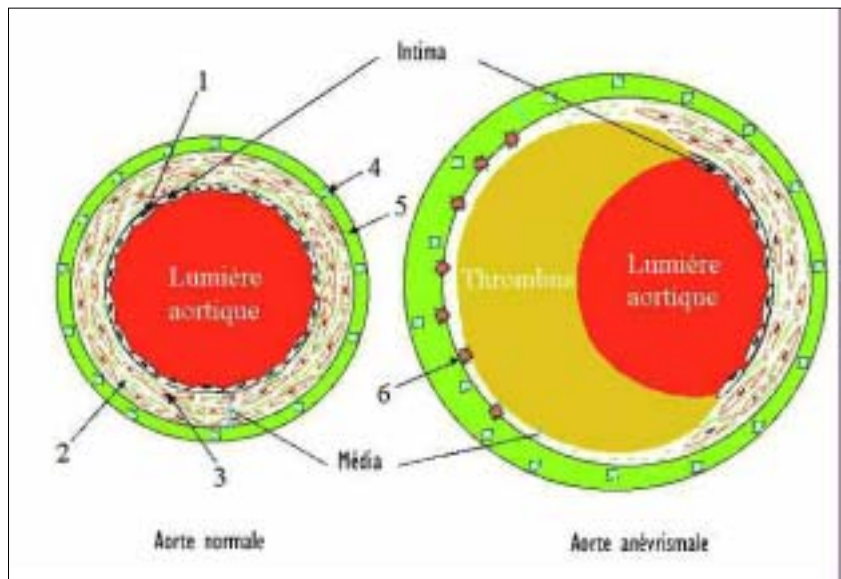
Une aorte normale comporte 3 tuniques (fig. 1). L'intima, au contact du sang circulant, est une monocouche de cellules endothéliales. La média contient des cellules musculaires lisses, qui synthétisent la matrice extracellulaire qui

les entoure : lames élastiques et fibres de collagène. L'élastine, principale protéine fibrillaire des gros vaisseaux, est responsable de leur élasticité. Tunique la plus externe, l'adventice est un tissu conjonctif plus lâche fait de fibres de collagène produites par des fibroblastes.

Contrairement à l'athérosclérose, qui est une affection sténosante essentiellement intimale, la maladie anévrismale est avant tout une atteinte de la média. On observe en effet la destruction des lames élastiques (d'où la perte de la fonction de contention vasculaire et l'évolution vers la dilatation) et la disparition des cellules musculaires lisses. On note également l'existence d'un infiltrat inflammatoire composé principalement de macrophages à la jonction média-adventice. L'adventice est le siège d'une fibrose collagénique réactionnelle (qui rigidifie le vaisseau en train de se dilater, afin de prévenir – en vain – l'évolution vers la rupture). Enfin, on constate la présence d'un thrombus dans la lumière aortique, qui reste cependant perméable.

Destruction enzymatique des fibres élastiques médiales

Un événement clé dans la pathogénie anévrismale est la destruction de l'élastine. En effet, on détecte chez l'homme dans la paroi anévrismale une activité élastolytique (c'est-à-dire capable de dégrader de l'élastine) supérieure à celles mesurées dans une aorte normale ou athéromateuse.¹ Par ailleurs, notre laboratoire a montré chez le rat qu'une perfusion in situ d'élastase induit le



1 Représentation schématique d'une aorte normale et d'une aorte anévrismale (coupes transversales). 1: cellule endothéliale ; 2: lame élastique ; 3: cellule musculaire lisse vasculaire ; 4: fibroblaste ; 5: collagène ; 6: cellule inflammatoire.

développement d'un anévrisme.² Dans ce modèle, un segment d'aorte infra-rénale est isolé entre 2 clamps, puis on injecte de l'élastase pancréatique dans sa lumière. Après quelques minutes d'incubation, les clamps sont retirés. Deux jours plus tard apparaît un infiltrat inflammatoire pariétal constitué principalement de macrophages. On constate le développement d'un anévrisme dès le 4^e j postopératoire, parallèlement à la destruction des fibres élastiques.

Une paroi aortique normale subit un remodelage permanent de la matrice extracellulaire qui la constitue.³ Ce remaniement met en jeu des enzymes protéolytiques capables de la dégrader ainsi que leurs inhibiteurs. Il existe physiologiquement un équilibre entre les activités protéolytiques et les activités des inhibiteurs correspondants. On considère actuellement que 2 familles de protéases sont principalement impliquées dans la pathogénie anévrismale : il s'agit d'une part des métalloprotéases matricielles (MMP) (fig. 2),⁴ et d'autre part des sérine-protéases du système fibrinolytique [plasmin, activateurs du plasminogène : de type urokinase (u-PA) ou de type tissulaire (t-PA) (fig. 3)].⁵ Le rôle possible de l'élastase leucocytaire reste à préciser. Dans la paroi anévrismale existe un déséquilibre de la balance

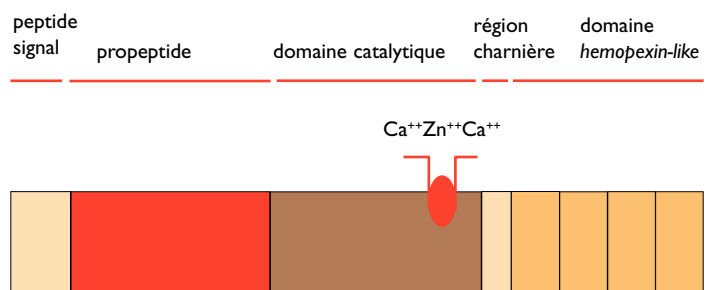
protéases-inhibiteurs de protéases, avec une surexpression de protéases (MMP, sérine-protéases du système fibrinolytique), et une faible expression de leurs inhibiteurs respectifs : les inhibiteurs tissulaires de métalloprotéases (TIMP), et les inhibiteurs des activateurs du plasminogène (PAI).⁶ L'administration d'inhibiteurs de ces protéases dans des modèles murins d'anévrismes aortiques prévient le développement anévrismal.⁷⁻¹¹

Infiltrat inflammatoire pariétal et thrombus endo-anévrismal : sources de ces enzymes

Des macrophages infiltrent la paroi anévrismale, sans que l'on sache à ce jour ce qui déclenche cette réaction inflammatoire. Celle-ci met en jeu de multiples médiateurs telles des cytokines¹² [interleukines 1 β et 6,¹³ *tumour necrosis factor* α (TNF α)...] mais aussi le monoxyde d'azote¹⁴ ou l'angiotensine II,¹⁵ dont les interactions dans ce contexte sont mal élucidées. Les macrophages infiltrants produisent d'importantes quantités d'enzymes : certaines sont des élastases (c'est le cas notamment des MMP-9 et 12), et d'autres ont la propriété d'activer ces élastases (MMP-3, sérine-protéases du système fibrinolytique...). Dans le modèle d'anévrisme induit par l'élastase, l'administration d'agent immunostimulant favorise le développement anévrismal,² alors que des traitements anti-inflammatoires ont un effet protecteur.^{16, 17}

Le thrombus endo-anévrismal¹⁸ renferme des protéases (MMP-9, élastase, cathepsines) principalement d'origine leucocytaire (des leucocytes circulants sont en effet séquestrés dans le thrombus), ainsi que du plasminogène, le précurseur de la plasmine (fig. 3). Ces protéases, en contact avec la paroi, contribuent au processus de protéolyse

MÉTALLOPROTÉASES MATRICIELLES (MMP) ; STRUCTURE MODULAIRE



2 La famille des MMP compte actuellement une vingtaine de membres. Ces protéases dégradent au moins un composant de la matrice extracellulaire. Leur activité est régulée à 3 niveaux : la transcription, l'activation par des protéases comme la plasmin ou d'autres MMP, et l'inhibition par l'un des 4 TIMP.

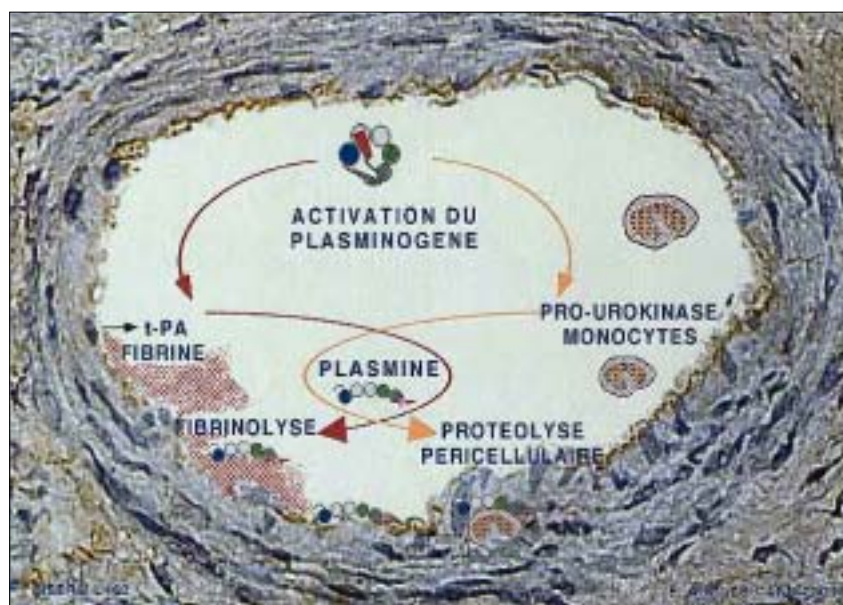
de la média. La manifestation clinique la plus évocatrice d'une activation aiguë de ces protéases est le signe radiologique du « croissant », qui traduit morphologiquement la lyse du thrombus, et est un signe de rupture imminente.¹⁹

Disparition des cellules musculaires lisses aortiques

Physiologiquement, les cellules musculaires lisses aortiques synthétisent la matrice protéique qui les entoure (élastine principalement), et produisent des inhibiteurs de protéases (TIMP et PAI) qui inhibent la dégradation de cette matrice par des protéases. Or, on observe au sein de l'aorte anévrismale la mort par apoptose (c'est-à-dire « mort physiologiquement contrôlée », par opposition à la mort accidentelle par nécrose) des cellules musculaires lisses.²⁰ Leur disparition, alors que la paroi aortique subit une agression enzymatique, entraîne un déséquilibre de la balance protéases-inhibiteurs de protéases, puisque rien ne s'oppose plus désormais à l'effet des protéases. Dans un modèle murin d'anévrisme aortique, un ensemencement de cellules musculaires lisses prévient la dégénérescence anévrismale en restaurant l'équilibre entre activités enzymatiques protéolytiques et activités antiprotéolytiques.⁸ La cause de l'apoptose des cellules musculaires lisses dans ce contexte est encore mal connue, mais des résultats préliminaires indiquent qu'elle pourrait être la conséquence d'une perte d'adhérence à la matrice extracellulaire, faisant suite à un phénomène de protéolyse péricellulaire. En effet, l'excédent de protéases pourrait, en digérant les communications entre les cellules musculaires lisses et leur matrice, induire leur mort par apoptose par défaut de signaux de survie.

Conclusion

De nombreuses interrogations relatives à la physiopathologie anévrismale subsistent. En particulier, le *primum movens* du développement anévrismal (et en particulier de la réaction inflam-



3 Système fibrinolytique.

Le plasminogène circulant est transformé en plasmine (l'enzyme fibrinolytique) par l'activateur tissulaire (t-PA) à la surface de la fibrine ou par l'urokinase (uPA) sur la membrane cellulaire. L'activité fibrinolytique ou protéolytique de la plasmine dépend du site de sa formation.

matoire) demeure indéterminé. Il en est de même de la chronologie des phénomènes de protéolyse chez l'homme, puisque seuls des tissus provenant d'anévrismes de grande taille prélevés au cours de mise à plat-greffe chirurgicale sont disponibles. Par ailleurs, il est frappant de constater qu'un anévrisme aortique se développe fréquemment chez des sujets athéromateux (v. encadré sur l'épidémiologie des anévrismes), ce qui signifie qu'un même individu peut développer simultanément en certains sites vasculaires une athérosclérose – donc une accumulation sous-intimale de macrophages engorgés de lipides et recouverts d'une chape fibreuse protéique, et en d'autres, un anévrisme, par protéolyse médiale accrue. Or, cette dualité montre que l'athérosclérose est une cause commune pour ces affections et qu'un effet « site » est important.²¹

La mise en évidence du rôle de la balance protéase-inhibiteur de protéase dans la physiopathologie anévrismale permet cependant d'ores et déjà d'envisager l'existence de gènes de susceptibilité^{22, 23} pouvant participer du caractère familial parfois observé dans cette affection. Par ailleurs, dans la mesure où certaines des enzymes impliquées sont sécrétées puis diffu-

sent dans la circulation, les taux plasmatiques de protéases (en particulier la MMP-9) ou d'inhibiteurs de protéases pourraient constituer des marqueurs du remodelage vasculaire anévrismal. Leur monitoring, complémentaire de l'évaluation morphologique, pourrait permettre d'identifier les anévrismes les plus susceptibles d'évoluer rapidement vers la rupture, ou une reprise d'évolutivité d'un anévrisme traité par endoprothèse.^{24, 25} Enfin, les protéases impliquées dans la pathogénie anévrismale constituent des cibles thérapeutiques potentielles dans la perspective d'un traitement médical de la maladie anévrismale. Les outils employés pourraient être médicamenteux (par l'administration systémique d'un inhibiteur de MMP), ou une thérapie cellulaire, telle que l'ensemencement de cellules musculaires lisses.■

Épidémiologie des anévrismes de l'aorte abdominale

Dans les pays occidentaux, les anévrismes de l'aorte abdominale ont une prévalence, une mortalité et une morbidité qui ont fortement crû au cours des dernières décennies.

Définition et histoire naturelle

Le diamètre de l'aorte abdominale infrarénale d'individus bien portants augmente progressivement (d'environ 25%), à l'âge adulte; des valeurs normales relatives à l'âge, au sexe, et à la surface corporelle ont été définies.¹ La définition d'un anévrisme de l'aorte abdominale la plus fréquemment utilisée est un diamètre aortique supérieur ou égal à 30 mm.² Les anévrismes de l'aorte abdominale voient en général leur taille croître progressivement, en moyenne de 0,25 à 0,5 cm par an.³ Cet accroissement varie cependant beaucoup d'un patient à l'autre, et même au cours du temps chez un individu donné, même si on considère que les plus gros anévrismes sont ceux qui évoluent en général le plus vite. Le risque de rupture dépend en premier lieu de la dimension de l'anévrisme (on estime que le risque à 5 ans de rupture d'anévrisme de l'aorte abdominale de diamètre supérieur à 7 cm est d'environ 75%).³ Or, la rupture entraîne le décès du patient dans 78 à 94 % des cas.²

Prévalence et incidence

La prévalence des anévrismes de l'aorte abdominale a été estimée, le plus souvent dans les pays anglo-américains ou scandinaves, par dépistage de population, ou lors d'études nécropsiques (avec des résultats proches au sein de groupes d'âge et de sexe comparables, pour peu qu'une même définition de l'anévrisme de l'aorte abdominale ait été utilisée). La prévalence dans les pays occidentaux est inférieure à 1% chez des sujets de moins de 60 ans. Chez l'homme, elle s'accroît ensuite

rapidement, atteignant un plateau d'environ 6% entre 80 et 85 ans, avant de décroître. Les anévrismes de l'aorte abdominale apparaissent plus tardivement chez la femme: leur prévalence augmente de façon continue après 70 ans, atteignant 4,5% au-delà de 90 ans.¹

Au cours des dernières décennies, l'incidence (variable d'un pays à l'autre) des anévrismes de l'aorte abdominale asymptomatiques a globalement augmenté dans les pays occidentaux (+4,2% par an en Australie; +11% par an aux États-Unis²). Cette augmentation, probablement de causes multiples, ne résulte pas seulement d'une amélioration des techniques de détection, ou du vieillissement de la population (la plupart des études ayant procédé à un ajustement sur l'âge), ou de l'environnement nutritionnel. On a en effet observé au cours de la même période une stabilité ou une majoration de l'incidence des ruptures d'anévrisme de l'aorte abdominale,^{2,3} alors que le dépistage s'est accru et que le traitement chirurgical s'est répandu. Les données du Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès révèlent qu'en France, en 1998, 0,55% des décès (0,75% chez les hommes) ont été attribués à un anévrisme aortique, dont la principale localisation était abdominale.

Facteurs de risque

Les principaux facteurs de risque sont l'âge, le sexe, l'existence d'une coronaropathie ou d'une artériopathie des membres inférieurs – dont des anévrismes périphériques –, et le tabagisme (v. tableau).² Les résultats concernant les autres facteurs de risque vasculaire divergent de ceux observés dans l'athérosclérose: les données concernant les lipides sériques sont contradictoires, l'hypertension artérielle apparaît davantage associée à l'expansion qu'à l'apparition des anévrismes de l'aorte abdominale, et le

diabète ne leur serait pas associé voire aurait un rôle protecteur.³ Des disparités d'ordre ethnique semblent exister aux États-Unis, les anévrismes de l'aorte abdominale étant plus fréquents chez les individus d'origine européenne que chez les Afro-Américains.³ Il existe probablement une susceptibilité génétique, puisque au sein de fratries dont un membre est porteur d'anévrisme de l'aorte abdominale, leur fréquence, accrue, est de 16,9% parmi les hommes et de 2,9% chez les femmes.¹ De nombreux gènes de susceptibilité, codant des protéines de la matrice extracellulaire (élastine, collagènes) ou des enzymes impliquées dans son remodelage (métalloprotéases matricielles, système fibrinolytique...), ou bien encore pour des médiateurs de l'inflammation (interleukine 6, NO synthases...) pourraient intervenir, tant la maladie aortique anévrismale du sujet âgé apparaît multigénique (à la différence, probablement, des rares atteintes anévrismales des sujets jeunes, qui s'inscrivent souvent dans le cadre de dystrophies héréditaires du tissu conjonctif: syndrome de Marfan, syndrome d'Elhers-Danlos de type IV). Par ailleurs, certaines études ont proposé d'autres facteurs de risque, comme une infection à *Chlamydia pneumoniae*³ ou la bronchopneumopathie chronique obstructive, liée ou non à un déficit en α -1 antitrypsine, ou bien encore la présence d'une hernie inguinale.

À l'inverse, les patients ayant un anévrisme de l'aorte abdominale développent plus fréquemment des anévrismes artériels poplités ou fémoraux, et le diamètre anévrismal, reflétant l'importance de la dégénérescence artérielle, pourrait constituer un marqueur indépendant du risque cardiovasculaire d'un individu.⁴ ■

TABEAU

Facteurs de risque associés aux anévrismes aortiques abdominaux (adapté de la réf. n° 2)

Facteurs de risque	Risque relatif
Sexe masculin	6,5 (5,9-7,2)
Tabagisme	2,9 (2,6-3,3)
Artériopathie périphérique	2,4 (2-2,9)
Maladie cardiovasculaire	2,2 (2-2,5)
Les valeurs entre parenthèses sont les intervalles de confiance à 95 %.	

1. Bengtsson H, Sonesson B, Bergqvist D. Incidence and prevalence of abdominal aortic aneurysms, estimated by necropsy studies and population screening by ultrasound. Ann N Y Acad Sci 1996; 800: 1-24.

2. Wilmink ABM, Quick CRG. Epidemiology and potential for prevention of abdominal aortic aneurysm. Br J Surg 1998; 85: 155-62.

3. Blanchard JF. Epidemiology of abdominal aortic aneurysms. Epidemiol Rev 1999; 21: 207-21.

4. Brady AR, Fowkes FGR, Thompson SG, Powell JT. Aortic aneurysm diameter and risk of cardiovascular mortality. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2001; 21: 1203-7.

SUMMARY

Pathophysiology of aortic aneurysms

Patrick Rossignol, Vincent Fontaine, Olivier Meilhac,
Eduardo Anglés-Cano, Marie-Paule Jacob,
Jean-Baptiste Michel

Aneurysm is an arterial dilatation with risk of rupture. It is a disease of the media characterized by the destruction of extracellular matrix proteins (especially elastin) involving different proteases: matrix metalloproteinases, fibrinolytic proteases (plasminogen activators, plasmin), leucocyte elastase, and by the absence of scarring process. There is an imbalance in the aortic wall between proteolytic and antiproteolytic activities, the former being overexpressed (by inflammatory cells infiltrating the aortic wall on the adventitial side, and the endoluminal thrombus), the latter (normally synthesized and secreted by vascular smooth muscle cells) being decreased in relation to the disappearance of smooth muscle cells.

Rev Prat 2002; 52: 1061-5

RÉFÉRENCES

1. Busuttil RW, Rinderbriecht H, Flesher A, Carmack C. Elastase activity: the role of elastase in aortic aneurysm formation. *J Surg Res* 1982; 32 : 214-7.
2. Anidjar S, Salzmann JL, Gentric D, Lagneau P, Camilleri JP, Michel JB. Elastase-induced experimental aneurysms in rats. *Circulation* 1990; 82:973-81.
3. Jacob MP, Badier-Commander C, Fontaine V, Benazzoug Y, Feldman L, Michel JB. Extracellular matrix remodeling in the vascular wall. *Pathol Biol (Paris)* 2001; 49 : 326-32.
4. Nagase H, Woessner JF Jr. Matrix metalloproteinases. *J Biol Chem* 1999; 274 : 21491-4.
5. Anglés-Cano E, Guillin MC. Antiphospholipid antibodies and the coagulation cascade. *Rheum Dis Clin North Am* 2001; 27 : 573-86.
6. Michel JB. Acquired abdominal aortic aneurysm. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13 : 20-4.
7. Petrinc D, Liao S, Holmes DR, Reilly JM, Parks WC, Thompson RW. Doxycycline inhibition of aneurysmal degeneration in an elastase-induced rat model of abdominal aortic aneurysm: preservation of aortic elastin associated with suppressed production of 92 kD gelatinase. *J Vasc Surg* 1996; 23 : 336-46.
8. Allaire E, Forough R, Clowes M, Starcher B, Clowes AV. Local overexpression of TIMP-1 prevents aortic aneurysm degeneration and rupture in a rat model. *J Clin Invest* 1998; 102 : 1413-20.
9. Allaire E, Hasenstab D, Kenagy RD, Starcher B, Clowes MM, Clowes AV. Prevention of aneurysm development and rupture by local overexpression of plasminogen activator inhibitor-1. *Circulation* 1998; 98 : 249-55.
10. Moore G, Liao S, Curci JA et al. Suppression of experimental abdominal aortic aneurysms by systemic treatment with a hydroxamate-based matrix metalloproteinase inhibitor (RS 132908). *J Vasc Surg* 1999; 29 : 522-32.
11. Bigatel DA, Elmore JR, Carey DJ, Cizmeci-Smith G, Franklin DP, Youkey JR. The matrix metalloproteinase inhibitor BB-94 limits expansion of experimental abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 1999; 29 : 130-8; discussion 138-9.
12. Newman KM, Jean-Claude J, Li H, Ramey WG, Tilson MD. Cytokines that activate proteolysis are increased in abdominal aortic aneurysms. *Circulation* 1994; 90 : 11224-7.
13. Jones KG, Brull DJ, Brown LC et al. Interleukin-6 (IL-6) and the prognosis of abdominal aortic aneurysms. *Circulation* 2001; 103 : 2260-5.
14. Chen J, Kuhlencordt PJ, Astern J, Gyurko R, Huang PL. Hypertension does not account for the accelerated atherosclerosis and development of aneurysms in male apolipoprotein e/endothelial nitric oxide synthase double knockout mice. *Circulation* 2001; 104 : 2391-4.
15. Wang YX, Martin-McNulty B, Freay AD et al. Angiotensin II increases urokinase-type plasminogen activator expression and induces aneurysm in the abdominal aorta of apolipoprotein e-deficient mice. *Am J Pathol* 2001; 159 : 1455-64.
16. Dobrin PB, Baumgartner N, Anidjar S, Chelfec G, Mrkvicka R. Inflammatory aspects of experimental aneurysms. Effect of methylprednisolone and cyclosporine. *Ann NY Acad Sci* 1996; 800 : 74-88.
17. Ricci MA, Strindberg G, Slaiby JM et al. Anti-CD 18 monoclonal antibody slows experimental aortic aneurysm expansion. *J Vasc Surg* 1996; 23 : 301-7.
18. Sakalihasan N, Delvenne P, Nusgens BV, Limet R, Lapiere CM. Activated forms of MMP2 and MMP9 in abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 1996; 24 : 127-33.
19. Mehard WB, Heiken JP, Sicard GA. High-attenuating crescent in abdominal aortic aneurysm wall at CT: a sign of acute or impending rupture. *Radiology* 1994; 192 : 359-62.
20. Lopez-Candales A, Holmes DR, Liao S, Scott MJ, Wickline SA, Thompson RW. Decreased vascular smooth muscle cell density in medial degeneration of human abdominal aortic aneurysms. *Am J Pathol* 1997; 150 : 993-1007.
21. Michel JB. Contrasting outcomes of atheroma evolution: intimal accumulation versus medial destruction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21 : 1389-92.
22. Yoon S, Tromp G, Vongpunsawad S, Ronkainen A, Juvonen T, Kuivaniemi H. Genetic analysis of MMP3, MMP9, and PAI-1 in Finnish patients with abdominal aortic or intracranial aneurysms. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 265 : 563-8.
23. Rossaak JI, Van Rij AM, Jones GT, Harris EL. Association of the 4G/5G polymorphism in the promoter region of plasminogen activator inhibitor-1 with abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 2000; 31 : 1026-32.
24. Hovsepian DM, Ziporin SJ, Sakurai MK, Lee JK, Curci JA, Thompson RW. Elevated plasma levels of matrix metalloproteinase-9 in patients with abdominal aortic aneurysms: a circulating marker of degenerative aneurysm disease. *J Vasc Interv Radiol* 2000; 11 : 1345-52.
25. Sangiorgi G, D'Averio R, Mauriello A et al. Plasma levels of metalloproteinases-3 and -9 as markers of successful abdominal aortic aneurysm exclusion after endovascular graft treatment. *Circulation* 2001; 104 : 1288-95.